

On the influence of the autonomic nervous system upon the progress of experimentally induced cervical carcinoma. **実験的子宮癌の進展に及ぼす自律神経系の影響について**

著者	佐藤 祥男
号	405
発行年	1966
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/18232">http://hdl.handle.net/10097/18232</a>

氏 名（本籍） さ 佐 とり 藤 さち 祥 を 男

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 博 第 4 0 5 号

学位授与年月日 昭和 4 1 年 3 月 2 5 日

学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当

研究科専門課程 東北大学大学院医学研究科  
( 博士課程 ) 産科婦人科学専攻

学 位 論 文 題 目 On the influence of the autonomic nervous  
system upon the progress of experimenta-  
lly induced cervical carcinoma.  
実験的子宮癌の進展に及ぼす自律神経系の影  
響について

( 主 査 )

論文審査委員 教授 九 嶋 勝 司 教授 山 本 敏 行

教授 佐 藤 春 郎

## 論 文 内 容 要 旨

子宮癌の予後を左右する重大な因子の一つとして担体の防衛力があげられる。この担体の防衛力は癌周囲組織の態度の差として表現されることが明らかになり、更にこの防衛反応に局所の自律神経機能が関与することが予想された。そこで純alcohol注入による頸管自律神経叢の破壊による機能廃絶乃至低下、及び仔牛頸下腺より抽出した神経発育促進因子 (nerve growth promoting factor, 以下NGFと略) 投与による機能亢進が実験的子宫癌の発生及びその進展にいかなる影響を与えるかについて検討を試みた。

### 実 験 材 料 と 方 法

dd 系成熟雌マウスを用い開腹後子宮頸管にMurphy のstring methodを改良した阪大・滝・飯島法により20-methylcholanthrene糸 (以下MC糸と略) を挿入し対照群とした。同様MC糸を挿入時、頸管神経叢をねらつて純alcoholを両側に約0.1ccづつ注入しalcohol block群とした。又MC糸挿入後、1回100 $\mu$ gのNGFを週2回づつ屠殺時 (7週～11週) まで連続して皮下注射しNGF注射群とした。

### 実 験 成 績 と 考 察

MC糸挿入後の頸管上皮の変化を良性増殖、異型増殖、上皮内癌・浸潤癌に分け検討した。浸潤癌の発生は対照群で72匹中43匹 (59.7%) に、alcohol block群では早期より高率に出現し37匹中27匹 (73.0%) に認めた。これに対しNGF注射群では54匹中13匹 (24.1%) にすぎなかつたが、上皮内癌を約18%に認めた。string methodによる発癌はきわめて速いので、上皮内癌の発生は低率で今回の実験でもalcohol block群では全く認めず、対照群でもわずか1例認めたのみである。NGF注射群で発癌率が低く上皮内癌を多く認めたことは、NGFが発癌物質にさらされた細胞の癌化を抑制すると同時に、癌化した細胞の浸潤性発育を抑制することを示すと考えられる。浸潤癌の発生部位は各群ともほぼ同様の傾向で頸管部に限局したものが42.7%と一番多く、これに頸管及び子宮腔部のものを加えた頸管の関与したものは67.1%に達した。MC糸挿入後の週数と腫瘍の大きさを見ると、alcohol block群では早期より直径1mmをこえるものが多かつたが、NGF注射群では10週でも1mm以下のものが多く腫瘍の増大が抑制されることが分つた。組織学的検索で癌細胞の異型度は、alcohol block群では中等度以上の異型を示すものが多く、NGF注射群では軽度のものが76.9%と大部分を占めた。又対照群で54.8%と約半数が簇出性を示さなかつたがalco-

hol block群では簇出性を示さないものは11.1%にすぎず高度の簇出性を示したものが、29.7%と多かつた。NGF注射群では簇出性傾向が乏しく、全く簇出性を示さないものが61.5%と一番多かつた。これに対し結合織増生はalcohol block群で乏しく、増生を伴わないものが63.0%と圧倒的に多いのにNGF注射群では中等度以上の増生を示すものが多く高度の増生を示したものも15.4%あつた。この成績からも子宮癌の浸潤性発育に対する担体の防衛力は旁頸管自律神経叢の機能と密接な関係を有すると考えることが出来る。

無処置マウスの旁頸管神経叢はほぼ総頸管中央より、腔の中間にかけ存在し大きさは平均 $950 \times 100 \mu$ と細長いが大別して上中下3コの膨大部よりなる。alcohol 注入後5日目まで旁頸管神経節には強い出血と細胞浸潤が見られ、神経細胞は空胞変性、核濃縮、膨化等変性像を示した。注入後10日目以後では、神経節の大きさは対照と変らないが節中の神経細胞の数は減少し大部分は結合織に置換されていた。しかし注入方向の誤りから健存するものもあり、障害率は平均60.6%であつた。NGF注射群では神経節はやや肥大し、平均 $1060 \times 150 \mu$ で、神経細胞の数も多くしかも神経細胞1コ1コがかなり肥大しているため、節中の神経細胞の密度がきわめて高くなつていた。各群の旁頸管神経叢障害率を見ると当然のことながらalcohol block群が各週とも60%と障害度が一番高い。対照群では7週8週は比較的低率(25%前後)であるが9週以後急激に増加することが分つた。NGF注射群では各週ともきわめて低率で9.3%にすぎない。更に各群ごと非癌、上皮内癌、浸潤癌に分けて検討すると、対照群では非癌が18.2%しか障害されていないのに浸潤癌は55.6%とalcohol block群と変らない障害率を示し、NGF注射群でも全体に低率であるが非癌9.7%に対し浸潤癌15.4%と同様癌群の方が高率に障害されていた。このことは浸潤癌発生の結果としても旁頸管神経節の障害が起りえることを示している。上皮内癌で障害が全く認められないことはきわめて興味深い。

旁頸管神経節の障害率と発癌率がきわめてよく一致する点、NGF注射群における上皮内癌の増加、浸潤癌に対する周囲間質の防衛力の増大等を考え合せると、健全な自律神経機能は癌の浸潤性発育を抑制するということが出来ると。つまりalcohol blockによる旁頸管神経節の障害は担体の防衛力を減弱させ細胞の癌化を直ちに浸潤癌にまで進展させるが、逆にNGF注射による神経節の保全は担体の防衛力を強化し癌化した細胞をそのままの状態に“封じこめる”ということが出来ると。

## 結 論

alcohol blockによる旁頸管自律神経叢の破壊は担体の防衛力を減弱させ、実験的子宫癌の発生及びその進展を促進する。これに対し、神経発育促進因子注射による旁頸管自律神経叢の機能亢進は担体の防衛力を強化し、子宮癌の浸潤性発育に対し抑制的に働くことが分つた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

子宮癌の転移は癌周囲組織の防衛力に左右されるが、この防衛力はホルモンよりも自律神経機能と関係するものではないかという推定の下に、筆者は次の如き実験を行なった。

dd系成熟雌マウスを開腹後、子宮に20-methylcholanthreneを浸した糸(MC糸)を挿入し、他に処置をしないものを対照群とした。前記糸挿入と同時に旁頸管神経叢をねらつて純アルコールを両側に約0.1ccずつ注入し、これをアルコール・ブロック群とする。また、糸挿入後、1回100 $\mu$ gの神経発育促進因子NGFを週2回宛屠殺時(7~11週)まで連続皮下注射し、これをNGF注射群とする。

実験成績を要約するに

1) 浸潤癌発生率は対照群で59.7%, アルコール・ブロック群で73.0%, NGF注射群では24.1%であつた。即ち、アルコール・ブロック群では発生率が高く、NGF注射群では発生率が低い。なお、アルコール・ブロック群では発生率が高いほかに早期から発癌するものが多かつた。

2) 上皮内癌発見率はアルコール・ブロック群では0、対照群では僅かに1例であるのに、NGF群では24.1%であつた。このことは発生した癌も、NGF注射によつて、進展が抑制され、いわば癌が封じこめられる傾向にあることを示している。

3) 腫瘍の発育はアルコール・ブロックで対照よりも速かであり、NGF注射で遅くなつた。

4) 簇出性はアルコール・ブロック群では高度のものが多く、NGF群では簇出性傾向が乏しかつた。結合組織増生はアルコール・ブロック群で乏しく、NGF注射群では著しい傾向を示した。

5) 旁頸管神経叢の神経細胞は、浸潤癌例に於て、非癌よりも障害されていたが、上皮内癌例では非癌と変りはなかつた。このことは、浸潤癌によつて旁頸管神経叢が障害されることを示している。

これらの実験成績は、旁頸管神経叢の障害は癌体の防衛力を減弱させ、癌の進展を促進させることを示し、癌が発生すれば、逆に神経叢を障害することを示している。また、神経発育促進因子により神経叢の機能を促進することは防衛力を強化し、癌を封じこめる作用のあることを示すものである。

この実験成果は個体防衛力強化によつて、癌転移を防止する一つの方法を開発したものであり、学位授与に価するものと判定した。